

A prenatális genetikai szűrés és diagnosztika. Új lehetőségek

Dr. Szabó János

SZTE, Orvosi Genetikai Intézet, Szeged

Bevezetés

A magzati betegségek méhen belüli diagnosztikája az elmúlt években nagyot fejlődött. Köszönhető ez az ultrahang-készülékek és az ultrahang-diagnosztika eddig nem látott iramú fejlődésének, a laboratóriumi módszerek tökéletesedésének, az egyre biztonságosabbá váló invazív magzati mintavételeknek, Mindezen módszereknek a klinikai alkalmazása vezetett oda, hogy ma már a magzatot, mint egésztest vagyunk képesek észlelni és a *holisztikus magzati medicina* megvalósulásának napjait éljük.

A veleszületett és genetikai betegségek gyakorisága

A néhány évtizeddel ezelőtt kiadott genetikai tárgyú könyvekben a fejlődési és genetikai betegségek születéskori prevalenciáját 2–3%-ra becsülték. Körülbelül másfél évtizede, a pontosabb statisztikák már 3,5–4%-os gyakoriságról számolnak be. A WHO adatai szerint a világon az évi 120-130 millió szülésből, mintegy 4,7 millió veleszületett betegségre, fogyatékosra kell számítani.

Az amerikai fogyatékosokkal foglalkozó szervezet, a *March of Dimes* 193 országra kiterjedő felméréséből 2005-ben kiderült, hogy a genetikai betegségek és fejlődési hibák prevalenciája még magasabb. A felmérés szerint *a világon évente 8 millió gyermek jön a világra közepes vagy nagyon súlyos rendellenességgel*. Ebből 3,3 millió 5 éves kora előtt meghal, 3,2 millió pedig súlyos fogyatékossgal éli tovább életét. A *veleszületett betegségek prevalenciája* a felmérés szerint 6%. Különösen magas a gyakoriság a szegény országokban. Ráadásul ezekben a számokban nem szerepelnek az alkoholizmus, a syphilis, a rubeola és

egyéb infekciók miatti fogyatékoságok többszázszázres számai. A rendellenességek 25%-át az alábbi 5 leggyakoribb adja:

1. Kongenitális szívhibák: 1,040,865
2. Idegcsőzáródási rendellenességek (IZR): 323,904
3. Hemoglobinopathiák: 307,897
4. Down syndroma: 217,293
5. Glucose6PD enzim defektus: 177,032!

Hazánkban a fejlődési rendellenességek születéskori prevalenciája meghaladja a 4%-ot. Az első életévben, vagyis a csecsemőkorban a megszületettek újabb 1%-nál derül ki valamilyen genetikai betegség és a felnőtt korig újabb 3%-nál diagnosztizálnak, többnyire *monogénes*, genetikai betegséget. Így 20–25 éves korra a megszületett populáció 8%-a szenved veleszületett, vagy genetikai betegségben. Ha ugyanezt a populációt 60 éves korban vizsgáljuk meg, akkor e lakosság csaknem minden tagja szenved valamilyen genetikai vonatkozású ún. multifaktoriális (polygénes), vagy ahogy a genomika korszakában nevezzük, *komplex betegségben*.

A fenti számok alátámasztják, hogy születési és a genetikai rendellenességek súlyos közegészségügyi problémát jelentenek világszerte, de hazánkban is. A téma sajnos alulfinanszírozott, és sokkal több figyelmet érdemelne hazánkban is. Bár az is lehet, hogy mi szakemberek nem hívtuk fel kellő erélyjel a figyelmet a problémára. A megoldást a *March of Dimes* a széleskörű egészségnevelésben, a felső és alsóbb szintű szakemberképzésben, utánpótlásban látja. Fontosnak tartja a hatékony infekció kontrollt. Például a malária visszaszorításával a hemoglobinopathiákra való kedvező szelekciós hatása visszaszorul. (a malária fertőzéssel szemben a sarlósejtes anaemiában szenvedők ellenállóbbak, így a malária infekció terjedésével növekszik a sarlósejtes anaemiások száma!) Széleskörű felvilágosítás kell a rokonházasságok csökkentése érdekében.

A klasszikus genetika szerepe a veleszületett és genetikai betegségek megelőzésében nem volt jelentős, hiszen csak a betegségek ismétlődésének elkerülésére adott néhány klasszikus tanácsot az alábbi javallatok esetében:

- anyai életkor: >35 év
- előző gyermek kromoszóma aberrációja
- előző „beteg” gyermek monogénes (AD, XD, AR, XR)
- polygénes congenitális betegségek,
- egyéb (teratogén noxa, nem-választás, stb.)

Fokozott kockázat esetén, az érintetteket a betegség ismétlődésének elkerülésére küldték genetikai tanácsadásra. A klasszikus genetikai tanács, diagnosztika hiányában, magas kockázat esetén a reprodukciótól való tartózkodást, hetero-inseminációt, illetve a terhesség-megszakítás megfontolására szorítkozhatott.

Ez a paradigma napjainkra megváltozott. Ma már a **genetikai betegségek primer és secunder prevenciójára** is gondolhatunk. Primer prevenció például a velőcsőzáródási hibák folate prevenciója, secunder prevenció pedig, az ultrahang- és az AFP szűrésnek köszönhetően a velőcsőzáródási rendellenességek születési prevalenciája jelentősen csökkent. A primer prevenció körébe tartozik a pubertáskori rubeola védőoltás, amivel a magzati rubeola károsodást védhetjük ki. A leggyakoribb fejlődési rendellenességek a magzati szívhibák: prevalenciájuk 1%. A conotruncális szívhibák megelőzésében a „magzatvédő” folátoknak (B₁₁ vitamin) szintén nagy szerepe van.

Gyakoriság szempontjából a kiemelkedő helyet foglal el a *Down kór és más kromoszóma aneuploidiák*. A prenatális szűrés és diagnosztika hogyanját ennek példáján mutatjuk be.

A prenatális diagnosztika tárgyalása az alábbi két fő szempontból lehetséges

1. A szűrő és diagnosztikus tesztek jellemzői, vagy
2. A genetikai betegségek fajtái szerint, a genetikai javallatok alapján.

A Down-kór prenatális szűrése

Napjainkra az újabb és újabb biokémiai és ultrahang gyanújelek felfedezésének köszönhetően egyre bonyolultabbá válik. Míg az 1970-es és 80-as években az anyai életkor és az előzetesen előfordult kromoszóma vagy egyéb rendellenesség volt a magzati diagnosztika indikációja, addig ma a javallat felállításához többféle szűrőteszt eredményét is tanácsos figyelembe venni.

A Down-kór prenatális felismerése

A 21-triszómia kimutatását szolgáló cytogenetikai vagy molekuláris genetikai vizsgálatokhoz chorionbiopszia, amniocentézis vagy chordecentézis útján nyerhető magzati szövet-, ill. sejt-minta, de ezek az eljárások a terhesség kimenetelét veszélyeztethetik, mivel kb. 1%-ban vetéléssel járhatnak. Emiatt nem ajánlhatók csak a kórképre fokozott

kockázatú terheseknek. A jelenleg hatályos eü. rendelkezés az invazív eljárások *lehetőségének* ismertetését írja elő, mégpedig a 35. életévüket a szüléskor betöltő anyák számára (35 éves terhes alapkockázata 0,3%). Viszont a Down-kórosok kb. háromnegyede a 35 év alatti anyák terhességéből születik, az életkor alapján alacsony kockázatú terhességekből. A Down-kór prenatális felismerésének menetét ezért két fő csoportra osztjuk (táblázat):

- nem-invazív, *szűrő* módszerek
- invazív, *diagnosztikus* módszerek

Prenatális genetikai eljárások a Down kór szűrésére

Nem-invazív eljárások (szűrés)	Invazív eljárások (diagnosztika) - mintavétel: citogenetikai, fluorescens, vagy kvantitatív valós idejű PCR, in situ hibridizáció vizsgálat céljából*
<i>I. trimeszter :</i> -Ultrahangszűrés: tarkóredő vastagság -Anyai vér biokémiai markerei (szabad β -hCG, PAPP-A)	<i>I. trimeszter :</i> Chorionbiopszia
<i>II. trimeszter</i> - Ultrahangszűrés: - Anyai vér biokémiai markerei: (AFP, szabad β -hCG, E3, Inhibin-A)	<i>II. trimeszter</i> Chorionbiopszia Amniocentesis Chordocentesis

*Fluorescens PCR, a kvantitatív valós idejű PCR, és az in situ hibridizáció szűrővizsgálati értékkel bíró gyors tesztek.

Nem-invazív, szűrő eljárások

A *szűrés célja*, hogy kiválassza a terhespopulációból azokat a terheseket, akiknek „elég nagy” a kockázata, hogy invazív vizsgálatot ajánljunk nekik. A szűrőmódszer annál hatékonyabb, minél kisebb a tévedés, vagyis az ál-pozitív és az ál-negatív arány. A szűrés során egyedi kockázati értéket számolunk az életkor, a családi anamnézis, illetve a biokémiai vagy ultrahang markerek alapján. Ezt az egy vagy multivariáns Gauss görbék alapján a markerek értékének logaritmikus transzformációjával vagy anélkül becsüljük meg. Bizonyos *beavatkozási határt* (cut off) kell

meghatározni, amely alapján az eredmény pozitív vagy negatívnak értékeljük. A teljesítőképességet rendszerint a kiemelési (detekciós) arány kiszámításával határozzuk meg: vagyis az érintett terhességek osztva a szűrés pozitívakkal (Pozitív predikció). Az *ál-pozitív arány* pedig a nem érintett (egészséges) terhések osztva a szűrés pozitívakkal. Ugyanúgy mint az egyedi kockázat meghatározásánál a Gauss modellt használjuk a detekciós és a álpozitív arány meghatározásánál.

Bármely szűrő teszt eredménye *magas* kockázatúnak („*high risk*”) számít, ha meghaladja a szűrőprogramban megadott beavatkozási küszöbértéket („*threshold*” vagy „*cut-off*”), és *alacsonynak* („*low risk*”), ha ezen érték alatt van. Hazánkban az 1:150-es cut-off érték az elfogadható beavatkozási szint, amely kockázat felett valamely invazív vizsgálat elvégzése szóba jön.

A szűrést végző laborok teljesítőképességének értékelése szempontjából minimum az ál-pozitív arányt és a detekciós rátát meg kell adni. Ezen adatok megadásához a labornak követni kell az eseteket, és rendszeres időközönként ellenőrizni kell: hány Down-kórt diagnosztizáltak és hányat nem.

A Down-kór szűrése ultrahangvizsgálattal

Ultrahangszűrés az első trimeszterben:

A *nuchalis oedema* („*nuchal translucency*”: NT), magyarul tarkótáji ödéma vagy a tarkóredő vastagságának növekedése kromoszóma rendellenességre, szívfejlődési rendellenességre, bizonyos genetikai szindrómákra hívhatja fel a figyelmet. A tarkóredő (NT) mérése a 11–13. heti ultrahang vizsgálat során javasolt. *Ekkor a magzat ülőmagassága 45–65 mm között van. 3 mm vagy annál vastagabb NT esetében a terhest a lehető legrövidebb időn belül prenatális genetikai központba kell irányítani. Hetekkel később már nincs lehetőség az ellenőrzésre! Magzati kromoszóma vizsgálat 3 mm-es tarkó ödéma felett ajánlott.*

A tarkóredő szűrés a 11–12 héten a leghatékonyabb. A várható detekciós arány 5% álpozitívitás mellett 85–90%⁵, illetve az intrauterin lethalitas korrekciója után 73%³.

Ultrahangszűrés a 2. trimeszterben:

A leghasználhatóbb gyanújel a tarkópárna vastagság, a szívfejlődési rendellenesség, echogén csomó a szívben és a pyelon tágulat, double bubble, a femur és humerus hosszúság, az echogén belek. Egyéb jelek, mint a fülméret (rövidség!), a lapos magzati medence, a szandál jel a

lában, és 5. ujj középső perc hiány a kézen, brachicephalia megléte tovább erősíthetik a gyanújeleket. Sajnos az egyes ultrahang jelek között korrelációt nem találtak. A szűrési arány nagyon alacsony 6–16 %.

A Down-kór szűrése az anyai szérumban biokémiai markerekkel

Biokémiai szűrés az első trimeszterben:

Az I. trimeszterben a *PAPP-A* (*Pregnancy Associated Plasma Protein-A*) és a *szabad béta HCG* szintjének meghatározása ajánlott. A biokémiai teszt önmagában alacsony hatásfokú, kb. 55%-os. A 11-12. heti NT értékkel együtt alkalmazva a szűrés szenzitivitása jelentősen emelkedik, megközelíti a 85%-ot.

A *PAPP-A* értéke a 10-13. hét között változik és a kettős teszt detekciós aránya a hetek előrehaladtával 72%, 65%, 57%, 51%-ra csökken. Az *AFP* és az *oestriol* hozzáadása a (*négyes teszt*) a 10-13. heteknek megfelelő detekciós arányt 78%, 72%, 66% és 61%-ra emeli².

5.4.2 Biokémiai szűrés a második trimeszterben:

Biokémiai szűrés: Aneuploidia szűrésre a legelterjedtebb a *szabad béta HCG* és az *AFP* kombináció használata *oestriollal* vagy *nélküle*. A *kettős teszt* 21-es triszómia detekciós aránya 63%, az *oestriollal* kombinálva pedig 67%. Az *inhibin*, mint *negyedik* marker hozzáadása 72%-ra emeli a hatékonyságot.

Tripla teszt: a II. trimeszterben az *alpha-fetoprotein (AFP)*, a *human Chorialis Gonadotropin (hCG)*, a *szabad oestriol (E3)* együttes meghatározása képezi a teszt alapját. Ezek alapján számítandó ki a Down-kór kockázata.

Kvartett teszt során az *AFP*, a *hCG*, az *E3* és az *inhibin-A* együttes meghatározására kerül sor, és ezek alapján számítandó ki a Down-kór kockázata.

A 16. hetes *AFP teszt* egyúttal a magzati záródási rendellenességek szűrésére is használható.

Kombinált szűrés az első trimeszterben

Tarkóredő (NT) és biokémiai szűrés:

A fenti két módszer kombinálható. A tarkóredő mérés előtt vagy azzal egy időben, egy helyen a *PAPP-A* és a *béta-hCG* is meghatározható. Ilyenkor ún. *one-stop clinic*³ ről beszélünk, amikor a várandós (és párja) számára csak egy megjelenés szükséges a döntésükhöz szükséges összes modern információ beszerzéséhez. Az aneuploidia kockázati értékének

kiszámításakor a számítógépes szoftver 5 paramétert (az anyai életkor, a terhesség kora, a tarkóredő vastagsága, az előzetes triszómia, a PAPP-A és a Béta-HCG értéke) vesz figyelembe. Újabban egy hatodik. Parameter, az orrcsont megléte vagy hiánya is bekalkulálható. E módszerrel a Down kór szűrésének hatékonysága 90% fölé emelhető 5% ál-pozitív ráta esetén.

Az anyai életkor alapján a Down-kórosok maximum 30%-át szűrhetjük ki, ha minden 35 év felettinél elvégezzük az invazív diagnosztikát. Ez az elv ma már szakmailag nem állja meg a helyét. Hatékony szűrési lehetőség biztosítható a második trimeszterbeli négyes (kvartett) teszttel (60–65%?). Ennél hatékonyabb a 11-12. heti tarkóredő szűrés: 73-85%. Ez utóbbi hatékonysága tovább javítható az első trimeszteri PAPP-A és béta HCG kettős biokémiai teszttel 90%-ra. Az első és második trimeszterbeli lehetőségeket kombináló (szekvenciális) szűrési lehetőségek nehézkeseek, az eredmények összegyűjtése bonyolult.

A különböző szűrő eljárások hatékonysága változó. A detekciós ráták, 5% ál-pozitív arány mellett, a következők:

1. Anyai életkor alapján: kb. $\approx 15-30\%$
2. Anyai életkor és az anyai vér tripla tesztje: $\approx 50\%$
3. Anyai életkor és kvartett teszt: $\approx 60\%$
4. Ultrahangszűrés a második trimeszterben: 40%
5. Anyai életkor és tarkóredő (1:300 kockázat): $\approx 80\%$
6. Anyai életkor, tarkóredő és béta HCG és PAPP-A: $\approx 88\%$

A 11. hetes ultrahang és biokémiai szűrés előnyei

1. A 11–12. héten a terhesgondozás keretében alkalmazható.
2. Gyanús esetben egy-két napon belül, időben döntés hozható a genetikai mintavétel szükségességéről.
3. A jelenleg ismert leghatékonyabb módszer.
4. Egyúttal a magzat egyéb (strukturális) fejlődési rendellenességei is felismerhetők.
5. Csökken a reprodukciós várakozási idő.

Az ultrahangszűrés járulékos haszna az első trimeszterben

A 11–12. héten fény derül a

- o magzati strukturális rendellenességeire, mint az anencephalia, spina bifida, végtag-rendellenesség, achondroplasia, hasfalzáródási hiba, elhalt terhesség, urethra atresia, stb.

- az ülőmagasság meghatározásával a terhesség pontos idejét meghatározhatjuk,
- a burkok identifikálásával az ikerterhességről mondhatunk véleményt.
- A burokok meghatározásával (T vagy λ - jel) ekkor lehet eldönteni az ikerterhességről, hogy *egy vagy kétpetű-e?* Szülészeti és gyermekgyógyászati szempontból igen fontos a „petűség” (a chorionicitás) korai meghatározása, mert az egypetűjű ikerterhesség a relative gyakran fellépő feto-fetalis transzfúzió miatti 5-ször nagyobb kockázata miatt fokozottabb odafigyelést igényel.

A *második trimeszterbeli ultrahangszűrés* során fény derülhet a kromoszóma rendellenességek sonographiai gyanújeleire: mint a vastag nyaki redő, a szívfejlődési hiba, orrcsont hypoplasia, bélatesia, rövidebb csöves csontok, pyelectasia, arteria umbilicalis singularis, plexus chorioideus cysta, stb. De megállapítható a gerinc, a hasfal, a koponya, illetve az egész magzati test épsége, stb.

A Down-kór és más kromoszóma rendellenességek prenatalis szűrését illetően az elmúlt években jelentős változás következett be. A prenatalis szűrés és ezen belül a Down kór szűrése napjainkra igen bonyolult kérdéssé vált, mert túl sok a lehetőség. Míg az 1980-as években az anyai életkor és az előzetesen előfordult kromoszóma vagy egyéb rendellenesség volt az invazív vizsgálat (amniocentézis vagy chorionbiopszia) indikációja, addig ma a magzati genetikai vizsgálat indikációjának felállításához több teszt eredményét is figyelembe kell venni.

A szűrési irányelvek meghatározása (policy making) során ma több lehetőség közül. Korábban, a szűrés hatékonyságának növelését csak egyetlen paraméter, az anyai életkorhatár emelésével vagy csökkentésével lehetett változtatni. Így alakultak ki az egyes országokra jellemző nemzeti konszenzus alapján megállapított különböző életkorhatárok: 34, 35, 37, 38 vagy 40 életév. Azonban a biokémiai és ultrahang jellemzők felfedezése alaposan megváltoztatta, jóval komplikáltabbá tette a helyzetet.

Ajánlás

A leghatékonyabb szűrést ma a 11–12. hetes tarkóredő és az első trimeszterbeli biokémiai szűrés (PAPP-A és béta HCG) együttes alkalmazásával érhetjük el. Az így fennmaradó 10–15% álnegatív esetből

a második trimeszterbeli ultrahang szűrés során az ismertett gyanújelek alapján abban jártas szakember további kóros eseteket ismerhet fel.

Összefoglalva

A kromoszóma rendellenességek szűrésére főként a nagy teljesítő-képességű ultrahangvizsgálat alkalmas, a szérumban markerek, néhány %-kal emelik a szenzitivitást, ezért az expert ultrahangszűrés mellett alkalmazásuknak nem túl nagy a jelentősége, különösen, ha a drágaságukat is számításba vesszük, a relatív magas ráfordítás költség miatt a „hozam” nem nagy. Ezért országos bevezetésre szakmailag az ultrahangszűrés ajánlható. Az ultrahang fontosságát különösen aláhúzza az a tény, hogy nemcsak a kromoszóma rendellenességek szűrésére, hanem a magzati strukturális anomáliák teljes spectrumának kiderítésére használható.

Irodalom

1. Snijders RJM, Holzgreve W, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age-specific risks for trisomies at 9-14 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 1994;14:543-52
2. Snijders RJM, Sebire N, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diag Ther* 1995; 10:356-67.
3. Pandya PP, Santiago C, Snijders RJM, Nicolaides KH. First trimester nuchal translucency. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1995; 5: 381-383.
4. Snijders RJM, Nicolaides KH. Ultrasound markers for fetal chromosomal defects Parthenon Publishing Group, London, New York, 1996
5. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 231-237.
6. Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 167-170

7. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM. The 11-14 week scan. The diagnosis of fetal abnormalities. Diploma in Fetal Medicine Series. Ed.: K. H. Nicolaides. Parthenon Publishing, 1999.
8. Nicolaides KH, Snijders RJM, Cuckle HS. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening. *Prenat Diagn* 18:519-521, 1999
9. Spencer K, Spencer CE, Power M, Moakes A, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. *Br J Obstet Gynaecol* 107: 1271-5, 2000
10. Szabó J: A prenatális genetikai diagnosztika lehetőségei. *Magy Nőorv L* 63:1; 3-13; 2000.
11. Wayda K, Keresztúri A, Orvos H, Horváth E, Pál A, Kovács L, Szabó J: Four years experience of first-trimester nuchal translucency screening for fetal aneuploidies with increasing regional availability. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80: 1104-1109, 2001
12. Cuckle HS, Arbuzova S. Integrating antenatal Down's syndrome screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 13:175-181, 2001
13. Cuckle HS. Growing complexity in the choice of Down's syndrome screening policy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19:323-326, 2002